

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 3 月 4 日 (04.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/017973 A1

525021



- (51) 国際特許分類: A61K 31/496, (74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見1丁目3番7号IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010490 ✓
- (22) 国際出願日: 2003 年 8 月 20 日 (20.08.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 60/404,927 2002 年 8 月 22 日 (22.08.2002) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目2番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 三孝 (NAKA-MURA, Mitsutaka) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目2番8号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 小笠 昌秋 (OGASA, Masaaki) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目2番8号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 佐味 俊介 (SAMI, Shunsuke) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目2番8号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR INTEGRATION DYSFUNCTION SYNDROME

(54) 発明の名称: 統合失調症治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide a novel method of treating integration dysfunction syndrome. Namely, 5 mg to 120 mg/day of an active compound (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2,3-bis-cyclo[2.2.1]heptane dicarboxyimide or its pharmaceutically acceptable salt (for example, hydrochloride) is orally administered to a patient with integration dysfunction syndrome once a day. According to this method, broad symptoms of integration dysfunction syndrome, in particular, positive symptoms and negative symptoms, can be ameliorated without causing any extrapyramidal reactions.

(57) 要約: 統合失調症の新規な治療方法を提供するものであって、活性化化合物として (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2,3-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩(例えば、塩酸塩)を、1日投与量5mg～120mgにて1日1回、統合失調症患者に経口投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく統合失調症の幅広い症状、特に陽性症状および陰性症状を改善することができる統合失調症の治療方法、ならびそれに用いる治療剤。

WO 2004/017973 A1

明 細 書

統合失調症治療剤

5 技術分野

本発明は、新しい統合失調症の治療方法および治療剤に関する。さらに詳しくは、本発明は特定のピシクロヘプタンジカルボキシイミド誘導体の所定量を1日1回経口投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、統合失調症を改善する方法およびそれに用いる治療剤に関する。

10

背景技術

統合失調症(精神分裂病、schizophrenia)は、内因性精神病の1種で、主として青年期に発病し、慢性の経過をたどり、次第に人格の解体をきたして、その一部は精神荒廃に至る疾患であり、症状としては、発症の初期に多く見られる幻覚や妄想などの陽性症状のほか、気力ややる気が欠落した陰性症状、集中力や学習に問題がある認知症状などがある。さらにその近縁症状としてうつ症状、不安症などもある。

15

20

この統合失調症の治療には、もっぱら薬物療法がとられているが、長期に亘って投薬が必要であり、また一旦治癒した場合でも投薬を止めると再発する危険が大きく、いつまでも薬物投与を続ける必要がある。そのため、薬物投与による副作用が問題となり、かかる観点から副作用のない、長期投与も可能な薬物が望まれる。

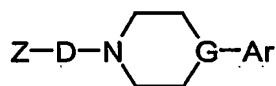
25

統合失調症の治療薬としては、向精神薬に分類される種々の薬物、例えば、クロルプロマジン、メトキシプロマジン等のフェノチアジン誘導体；フェノチアジンに類似した構造を有するクロルプロチキロン、フルペンチキソール等のチオキサンチン誘導体、スルピリド、スルトプリド等のベンズアミド誘導体、クロチアゼム、エチゾラム等のチエノジアゼピン誘導体などがあり、さらに、ハロペリドール、トリペリドールなどのブチロフェノン誘導体、ピモジド等のジフェニルブチルアミン誘導体、など多くの薬物が用いられている。

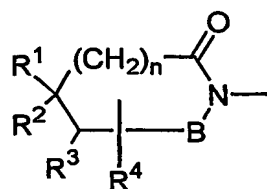
しかしながら、例えば、フェノチアジン誘導体、フェノチアジン類似化合物、ブクロフェノン誘導体などでは、重篤な副作用として、骨格筋が硬直し、筋に震顫が起こり、表情が消失し唾液流出が起こるパーキンソン病様症状を呈する錐体外路系症候群を伴う。ジフェニルブチルアミン誘導体は不眠症のほか、錐体外路系症候群を起こすことがある。またこれら既存の向精神薬は、統合失調症における陽性症状、陰性症状、認知症状のうち、一部の症状には有効であるがすべての症状に対して効果を発揮するものはない。

したがって、向精神薬として種々の統合失調症に対して優れた効果を有すると共に、錐体外路系症候群のような副作用のない安全な薬物の開発が望まれている。

一方、本発明者らの同僚らにより見出された下記一般式で示されるイミド誘導体が、抗精神病薬(神経弛緩薬、抗不安薬)、とくに統合失調症、老年期精神病、躁鬱病、ノイローゼ等の治療剤として有用なことが知らされている(米国特許第 5, 5 3 2, 3 7 2)。



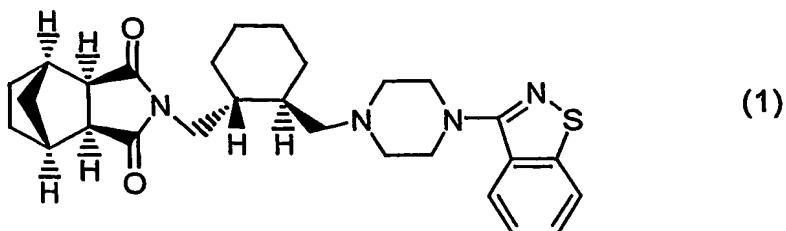
式中、Zは式：



Dは式： $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-(\text{CH}_2)_q-$ 、Gは $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}- \end{array}$ 、または $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}- \end{array}$ 等、Arは芳香族基、芳香異項環基等。

発明の概要

本発明者らは、統合失調症の治療に優れた効果を有し、しかも従来の向精神薬の多くに見られる錐体外路系症候群などの副作用がなく安全に長期投与が可能な新しい治療剤を見出すべく、一連のイミド誘導体について、その用法、用量を含めて鋭意研究を重ねた結果、下記式：



で示される(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)-N-[(1 R, 2 R)-2-[4-(1, 2-ベン
ゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシル
メチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその塩
5 酸塩などの医薬上許容される塩が、統合失調症に対して幅広い症状の軽減効果を
有し、その所定量を1日1回経口投与することにより、錐体外路系副作用を伴う
ことなく、極めて安全に統合失調症を治療し得ることを見出した。

すなわち、本発明は上記式(1)で示される(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)-N-[(1
R, 2 R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジ
10 ニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタ
ンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩の所定量を統合失調症患者
に1日1回経口投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、
統合失調症を治療する方法、ならびにそれに用いる治療剤を提供するものである。

図面の簡単な説明

図1は二重盲検法による臨床試験における、本発明の活性化合物の(1 R, 2 S,
3 R, 4 S)-N-[(1 R, 2 R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3
-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビス
クロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩およびプラセボによる統合失
20 調症に対する効果の指標である簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric
Rating Scale : BPRS)のスコアの経時的変化を示したグラフである。

発明の詳細な説明

本発明者らは、(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)-N-[(1 R, 2 R)-2-[4-(1, 2
25 -ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘ
キシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩

を用いて、後記実験例に示すように、急性増悪期にある統合失調症患者に対して所定量を1日1回6週間経口投与したところ、幅広い症状に対して優れた効果を有すると共に、驚くべきことに、公知の向精神薬に見られるような錐体外路系副作用も殆ど認められず、殊に、既存の向精神薬にしばしば認められる突然死にかかわる心電図異常も認められず、きわめて安全に統合失調症の治療に用い得ることを見出した。

すなわち、本発明は、前記式(1)で示される(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩、特に塩酸塩の所定量を統合失調症の患者に対して1日1回経口投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、陽性症状、陰性症状、認知症状など幅広い統合失調症、とくに陽性症状および陰性症状の改善をもたらす、新しい統合失調症の治療方法を提供するものである。

本発明は、また、かかる統合失調症の新規治療剤を提供するものである。

本発明によれば、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩(例えば、塩酸塩)を、1日投与量5mg~120mg、好ましくは10mg~100mg、さらに好ましくは20mg~80mgの用量にて1日1回経口投与することにより、統合失調症の幅広い症状に対して優れた改善効果が得られる。しかも、本発明の治療方法によれば、パーキンソン病様症状、ジスキネジア、アカシジア等の錐体外路系副作用や、心電図異常、肝機能異常等の副作用も殆ど認められず、きわめて安全で、長期治療にも適している。

なお、慢性期の統合失調症の患者に適用する場合には、上記活性化合物の投与量をできるだけ少ない量で用い長期間治療する必要があり、かかる場合には、活性化合物の1日投与量は5mg~80mg、好ましくは5mg~60mg、さらに好ましくは10mg~40mgの範囲で1日1回経口投与する。

上記本発明の統合失調症の治療方法に用いられる治療剤は、前記式(1)で示さ

れる化合物またはその医薬上許容される塩、特に(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)-N-
[(1 R, 2 R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペ
ラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]-
プタンジカルボキシイミド塩酸塩を、投与単位あたり5 mg~120 mg、好ま
しくは10 mg~100 mg、さらに好ましくは20 mg~80 mg、の用量で
含有する経口製剤である。経口製剤としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、
カプセル剤、シロップ剤等が挙げられる。これらはいずれも1日1回投与用製剤
とする。

上記製剤は、いずれも通常の医薬製剤の調製に用いられる医薬上許容される担
体、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、タ
ルク、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、ゼラチン、カル
ボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガ
ント末、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、アルギン酸ナトリウム、カンテン
末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸
エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリドなどの崩壊
剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑
沢剤などを用いて常法に従って調製される。

実験例

つぎに実験例を上げて本発明の治療方法および効果についてさらに具体的に説
明する。

なお、実験例で用いた活性化合物SM-13496とは、(1 R, 2 S, 3 R, 4
S)-N-[(1 R, 2 R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)
-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2.
2. 1]-へプタンジカルボキシイミド塩酸塩を意味し、実験例中の略語は下記の意
味を有する。

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,
4th ed.

(精神疾患の診断と統計マニュアル第4版)

CGI-S : Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness

		(臨床全般印象-疾病重篤度)
	CGI-I :	Clinical Global Impressions scale-Improvement (臨床全般印象-改善度)
5	AIMS :	Abnormal Involuntary Movement Scale (異常不随意運動評価尺度)
	EPS :	Extrapyramidal symptoms (錐体外路症状)
	LOCF :	Last Observation Carried Forward (LOCF 解析 : 欠測が生じた場合はそれ以前の最終評価値を用いる方法)
10	BAS :	Barnes Akathisia Scale (アカシジア評価尺度)
	SAS :	Simpson-Angust Rating Scale (錐体外路系副作用評価尺度)
15	PANSS :	Positive and Negative Syndrome Scale (陽性・陰性症状評価尺度)

実験例 1

前期第II相臨床試験

(1) 試験方法

20 下記表 1 に示す要領により、米国 15 施設における 149 例の統合失調症患者を対象として、急性増悪期に対するプラセボ対照二重盲検試験を実施した。プラセボ投与によりウォッシュアウト(washout)後、SM-13496 40mg 又は 120mg、若しくはプラセボを 1 日 1 回 6 週間経口投与した時の有効性及び安全性を検討した。

表 1

治験名	急性増悪期の、DSM-IV診断基準による統合失調症患者において、SM-13496の二投与量による、二重盲検、無作為、固定投与量、プラセボ比較、並行群間、6週間の薬効、安全性および忍容性試験
目的	急性増悪期の統合失調症患者 (DSM-IV診断基準) に対する有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較法により検討する。
対象	<p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) DSM-IV診断基準による統合失調症患者で急性増悪期のもの 2) Extracted-BPRSスコア 42以上かつCGI-Sスコア 4以上 3) Simpson-Angusスコア 2未満かつAIMSスコア 3未満 4) 罹病1年以上 5) 18～64歳の男女 <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 治療抵抗性の統合失調症患者 2) デボ剤を使用中の患者で1治療周期未満にある患者 3) 自殺念慮の高い患者 4) パーキンソン病、アルツハイマー病、薬物中毒、痙攣性疾患、てんかん患者 5) 妊婦及び妊娠している可能性のあるもの、授乳中の患者 6) 薬剤過敏症を示す患者 7) 治験責任医師が対象として不適当と判断した患者
治験デザイン	プラセボ対照・無作為化・並行群間比較・二重盲検
投与量・投与方法	<p>40mg/日、120mg/日又はプラセボを1日1回6週間経口投与。</p> <p>1週間(最低3日)のプラセボ投与によりウォシユアウト。 ウォシユアウト期間及び投薬後2週間は入院。</p>
併用薬及び併用療法	<ol style="list-style-type: none"> 1) 他の抗精神病薬の併用は行わない。抗精神病薬を治験前に使用している場合は少なくとも3日間(経口剤)又は1治療周期(デボ剤)のウォシユアウト期間を設定する。 2) 錐体外路症状が発現した場合には抗パーキンソン薬の使用を可とする。 3) 不眠が出現した場合にはロラゼパムを使用する。
被験者数	<p>計画時：132例(プラセボ、40mg、120mg 各投与群44例)</p> <p>試験終了時：149例(プラセボ投与群50例、40mg投与群50例、120mg投与群49例)</p>
評価項目	<p>有効性：PANSS、Extracted-BPRS、CGI-S/I</p> <p>安全性：EPS Rating scale(Simpson-Angus, Barnes, AIMS)、バイタルサイン(体温、血圧、脈拍数)、12誘導心電図、臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、プロラクチン、尿検査〕、精神身体症状、眼底・細隙灯顕微鏡検査、有害事象</p>

(2) 試験成績

1) 有効性の評価

(i) 試験終了時におけるBPRSおよびPANSSスコア(LOCF)ならびにC

G I - S および C G I - I スコア (L O C F) を、それぞれ表 2 および表 3 に示す。表 2 および表 3 から明らかなように、SM-13496 40 mg 及び 120 mg 投与群の試験終了時(投与後 6 週)における投与前からのスコア減少量は、BPRS、CGI-I 及び CGI-S 評価において、プラセボ投与群のそれと比較して統計学的に有意な差が、また PANS S 評価では、試験終了時における SM-13496 120 mg 投与群のスコア減少量はプラセボ投与群のそれと統計学的に有意な差が見られ、SM-13496 による精神症状の改善が認められた。

表 2

投与量 (被験者数)	プラセボ (45)	SM-13496 40 mg (47)		SM-13496 120 mg (44)	
評価尺度	平均 (SD)	平均 (SD)	p値 [#]	平均 (SD)	p値 [#]
BPRS 合計スコア	-4.0 (8.45)	-10.0 (12.79)	0.014	-11.3 (8.89)	0.003
PANS S 合計スコア	-5.8 (14.06)	-14.1 (23.10)	0.063	-17.4 (15.70)	0.010

#: 両側 Dunnett's t-検定(各用量群とプラセボ群との比較)
施設、投与群を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

表 3

投与量	プラセボ	SM-13496 40 mg		SM-13496 120 mg	
評価尺度	平均 (SD)	平均 (SD)	p値 [#]	平均 (SD)	p値 [#]
C G I - S	(n=41) 0.0 (0.77)	(n=41) -0.7 (1.12)	0.004	(n=40) -0.8 (1.03)	0.002
C G I - I	(n=45) 4.0 (1.41)	(n=47) 3.2 (1.56)	0.013	(n=42) 3.0 (1.29)	0.005

#: 両側 Dunnett's t-検定(各用量群とプラセボ群との比較)
施設、投与群を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

(i i) また、BPRS 合計スコア (L O C F) の推移をグラフに示すと、添付の図 1 に示すとおりである。図 1 に示すとおり、SM-13496 各投与群における BPRS スコアの投与前からの減少量は、プラセボ投与群と比較して 2 週目から統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

(i i i) さらに、試験終了時における BPRS の減少が 20% 以上若しくは CG

I-I が 1 又は 2 を示した患者(レスポンドー)の割合を表 4 に示す。表 4 から明らかなように、SM-13496 40 mg 及び 120 mg 投与群とプラセボ投与群で統計学的に有意な差が認められた。

表 4

投与量 (被験者数)	プラセボ (45)	SM-13496 40 mg (47)		SM-13496 120 mg (44)	
	例数	例数	p値 [#]	例数	p値 [#]
レスポンドー	10	26	0.002	22	0.007

#: 施設を調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定(各用量群とプラセボ群との比較)

5 2) 安全性の評価

(i) 10%以上の患者に認められた有害事象を下記表 5 に示す。

表 5

	プラセボ	40 mg	120 mg
被験者数	50	50	49
有害事象発現例数(%)	36 (72)	40 (80)	38 (78)
重度の有害事象発現例数(%)	3 (6)	3 (6)	3 (6)
有害事象のため試験を中止した被験者数(%)	2 (4)	6 (12)	6 (12)
有害事象発現例数(%)			
消化不良	6 (12)	4 (8)	2 (4)
嘔気	2 (4)	5 (10)	11 (22)
頭痛	5 (10)	8 (16)	3 (6)
アカシジア	0 (0)	4 (8)	7 (14)
浮動性めまい(回転性眩暈を除く)	3 (6)	6 (12)	5 (10)
鎮静	5 (10)	9 (18)	7 (14)
傾眠	2 (4)	4 (8)	5 (10)
精神分裂病増悪	5 (10)	2 (4)	1 (2)

複数の有害事象が認められた患者は1例とカウントした。

表 5 に示されるとおり、149 例中 114 例(77%)に有害事象が認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であった。有害事象による中止例は SM-13496 投与の両群でプラセボ投与群よりも多く認められた。

主な有害事象は、鎮静、嘔気、頭痛、アカシジア、浮動性めまい(回転性眩暈

を除く)であった。鎮静はプラセボ、SM-13496 40mg、120mg投与群でそれぞれ10%、18%、14%に認められた。嘔気はSM-13496 120mg投与群で他の群に比べ高頻度であったが、消化不良はプラセボ投与群より少なかった。精神分裂病増悪はSM-13496 40mg及び120mg投与群(4%及び2%)でプラセボ投与群(10%)より少なかった。アカシジアはSM-13496投与群でのみ認められ、40mg及び120mg投与群でそれぞれ8%及び14%であった。SM-13496投与群の有害事象の発現率はプラセボ投与群と同様であった。体重増加、食欲亢進、性的不能、勃起機能不全、痙攣は認められなかった。

(ii)上記第II相臨床試験で認められた重篤な有害事象を下記表6に示す。

表6

	プラセボ	40 mg	120 mg
被験者数	50	50	49
合計(%)	4 (8)	3 (6)	2 (4)
重篤な有害事象発現例数(%)			
妄想症の増悪	0 (0)	1 (2)	0 (0)
精神病増悪	0 (0)	1 (2)	0 (0)
精神分裂病増悪	4 (8)	1 (2)	1 (2)
分裂病、妄想型	0 (0)	0 (0)	1 (2)

表6に示されるとおり、プラセボ、SM-13496 40mg、120mg投与群でそれぞれ4例、3例、2例に重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(iii)また、当該臨床試験で認められた副作用を下記表7に示す。

表 7

	プラセボ	40 mg	120 mg
被験者数	50	50	49
副作用発現例数 (%)	22 (44)	33 (66)	35 (71)
精神障害			
落ち着きのなさ	0 (0)	1 (2)	1 (2)
精神病増悪	0 (0)	0 (0)	2 (4)
激越	0 (0)	0 (0)	1 (2)
激越の増悪	0 (0)	0 (0)	2 (4)
不安増悪	0 (0)	1 (2)	0 (0)
不眠症	0 (0)	1 (2)	1 (2)
不眠増悪	0 (0)	0 (0)	1 (2)
悪夢	0 (0)	0 (0)	1 (2)
代謝及び栄養障害			
食欲不振	1 (2)	1 (2)	0 (0)
食欲減退	1 (2)	1 (2)	1 (2)
皮膚及び皮下組織障害			
そう痒症	1 (2)	0 (0)	0 (0)
感染症及び寄生虫症			
足部白癬	0 (0)	0 (0)	1 (2)
外耳炎	0 (0)	1 (2)	0 (0)
耳下腺炎	1 (2)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	0 (0)	1 (2)	0 (0)
血管障害			
潮紅	1 (2)	0 (0)	0 (0)
ほてり	0 (0)	0 (0)	1 (2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
咽喉頭疼痛	0 (0)	1 (2)	0 (0)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	1 (2)
心臓障害			
洞性頻脈	0 (0)	0 (0)	1 (2)
動悸	0 (0)	0 (0)	1 (2)

胃腸障害			
嘔気	2 (4)	4 (8)	9 (18)
嘔吐	0 (0)	2 (4)	3 (6)
便秘	1 (2)	2 (4)	0 (0)
下痢	3 (6)	3 (6)	0 (0)
軟便	0 (0)	0 (0)	1 (2)
舌障害	0 (0)	1 (2)	0 (0)
消化不良	2 (4)	3 (6)	2 (4)
鼓腸	0 (0)	1 (2)	0 (0)
口内乾燥	1 (2)	0 (0)	0 (0)
流涎過多	1 (2)	0 (0)	0 (0)
腹痛	2 (4)	0 (0)	0 (0)
全身障害及び投与局所様態			
疲労	3 (6)	3 (6)	1 (2)
疲労憎悪	0 (0)	1 (2)	0 (0)
熱感	1 (2)	0 (0)	0 (0)
嗜眠	1 (2)	1 (2)	2 (4)
神経系障害			
鎮静	3 (6)	9 (18)	7 (14)
アカシジア	0 (0)	4 (8)	7 (14)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	0 (0)	5 (10)	5 (10)
傾眠	2 (4)	4 (8)	5 (10)
頭痛	3 (6)	6 (12)	1 (2)
錐体外路疾患	0 (0)	1 (2)	3 (6)
振戦	0 (0)	3 (6)	3 (6)
アカシジア増悪	0 (0)	1 (2)	0 (0)
ジストニー	0 (0)	1 (2)	0 (0)
構語障害	0 (0)	0 (0)	1 (2)
舌の麻痺	1 (2)	0 (0)	0 (0)
歯車様固縮	0 (0)	0 (0)	1 (2)
開口障害	0 (0)	0 (0)	1 (2)

筋骨格系及び結合組織障害			
筋硬直	1 (2)	2 (4)	1 (2)
筋痛	0 (0)	0 (0)	1 (2)
頸部硬直	0 (0)	1 (2)	0 (0)
関節硬直	0 (0)	1 (2)	0 (0)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	1 (2)
重感	0 (0)	1 (2)	0 (0)
臨床検査			
血中プロラクチン増加	0 (0)	1 (2)	1 (2)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	0 (0)	1 (2)	0 (0)
心電図異常	1 (2)	0 (0)	0 (0)
体重減少	1 (2)	1 (2)	2 (4)
総蛋白増加	0 (0)	1 (2)	0 (0)
肝機能検査異常	0 (0)	0 (0)	1 (2)
腎及び尿路障害			
多尿	1 (2)	0 (0)	0 (0)
頻尿	1 (2)	0 (0)	0 (0)
眼障害			
霧視	0 (0)	1 (2)	1 (2)
眼乾燥	1 (2)	0 (0)	0 (0)

表7に示されるとおり、有害事象のうち、SM-13496投与との因果関係を否定できない主なもの(副作用)は、鎮静、嘔気、アカシジア、浮動性めまい(回転性眩暈を除く)、傾眠、頭痛であった。SM-13496投与群でジストニーの発現率は低かった(4%未満)。12誘導心電図において臨床的に意義のある変化は認められなかった。臨床検査値が異常変動を示した患者の割合に各群間で大きな差はなかった。SM-13496投与群で中等度の血中プロラクチン増加が認められたが、体温、呼吸数、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査では臨床上特に問題となる所見は認められなかった。

(iv)さらに、錐体外路症状であるジスキネジア(AIMSによる)、アカシジア(BASによる)、パーキンソン様症状(SASによる)の評価の結果を表8に示す。

表 8

評価尺度	プラセボ*	SM-13496 40 mg*		SM-13496 120 mg*	
	平均 (SD)	平均 (SD)	p値 [#]	平均 (SD)	p値 [#]
A I M S	0.7 (2.63)	0.7 (2.88)	0.978	0.2 (2.21)	0.467
B A S **	0.0 (0.97)	0.1 (1.04)	0.687	0.4 (0.94)	0.352
S A S	-0.1 (0.96)	0.1 (1.08)	0.588	0.1 (1.11)	0.808

#: 両側ダネットt-検定(各用量群とプラセボ群との比較)

施設、投与群を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

*: 各評価スコアにつき n = 44 ~ 47

**: B A S グローバルスコア

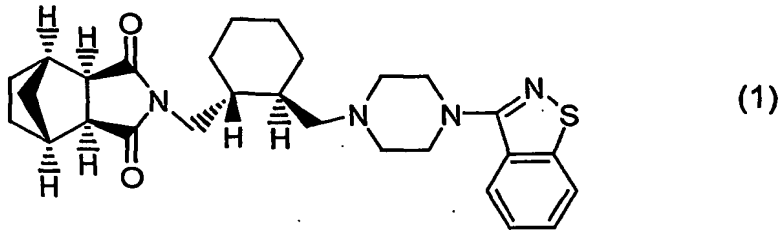
表 8 に示される結果から明らかなように、投与前からのスコア又は合計スコアの変化量は投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。ベンズトロピンを必要とした患者は SM-13496 投与群で 24%、プラセボ投与群で 18% であった。

産業上の利用可能性

本発明の統合失調症の治療方法およびそれに用いる治療剤は、活性化合物の (1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩、特に塩酸塩の所定量を統合失調症の患者に対して 1 日 1 回経口投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、陽性症状、陰性症状、認知症状など幅広い統合失調症、とくに陽性症状および陰性症状の改善に優れた効果を示し、また突然死にかかわる心電図異常や過度の鎮静作用なども認められない、極めて安全に適用することができ、長時間の投与にも適し、さらに高齢者にも安全に用い得るため、きわめて優れた治療方法および治療剤である。

請求の範囲

1. 統合失調症患者の治療方法であって、活性化合物として式(1)：



5 5 示される(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩を1日投与量5mg~120mgで1日1回経口投与することによって、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、統合失調症を治療する方法。

10 2. 活性化合物が、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩である請求項1に記載の治療方法。

3. 統合失調症の陰性症状を改善する請求項1または2に記載の治療方法。

15 4. 統合失調症の陽性症状および陰性症状を改善する請求項1または2に記載の治療方法。

5. 活性化合物の(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を1日投与量20mg~80mgで1日1回経口投与する請求項1または2に記載の治療方法。

6. 統合失調症の陰性症状を改善する請求項5に記載の方法。

7. 統合失調症の陽性症状および陰性症状を改善する請求項5に記載の方法。

25 8. 慢性期の統合失調症の治療方法であって、活性化合物の(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2.

2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を1日投与量5mg～80mgで1日1回経口投与することによって、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、統合失調症を改善する請求項1または2に記載の治療方法。

9. 統合失調症の陰性症状を改善する請求項8に記載の治療方法。

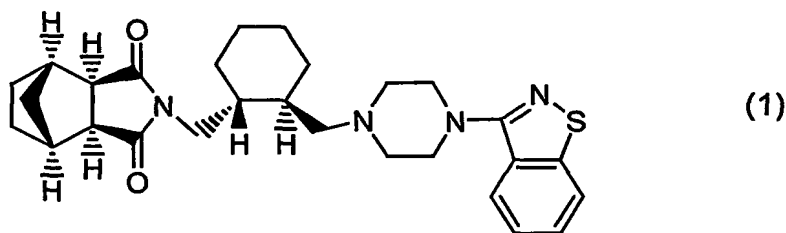
5 10. 統合失調症の陽性症状および陰性症状を改善する請求項8に記載の治療方法。

11. 活性化合物の(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を1日投与量10mg～40mgで1日1回経口投与する請求項8に記載の治療方法。

12. 統合失調症の陰性症状を改善する請求項11に記載の治療方法。

13. 統合失調症の陽性症状および陰性症状を改善する請求項11に記載の治療方法。

15 14. 活性化合物として式(1)：



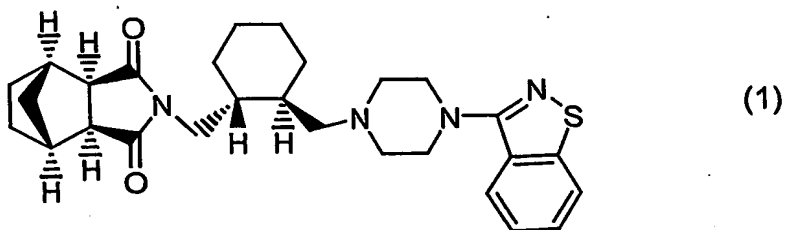
で示される(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩を1日1回経口投与量として5mg～120mg含有する統合失調症の治療剤。

15. 活性化合物が、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩である請求項14に記載の治療剤。

16. 活性化合物の含有量が20mg～80mgである請求項14または15に

記載の治療剤。

17. 式(1)：

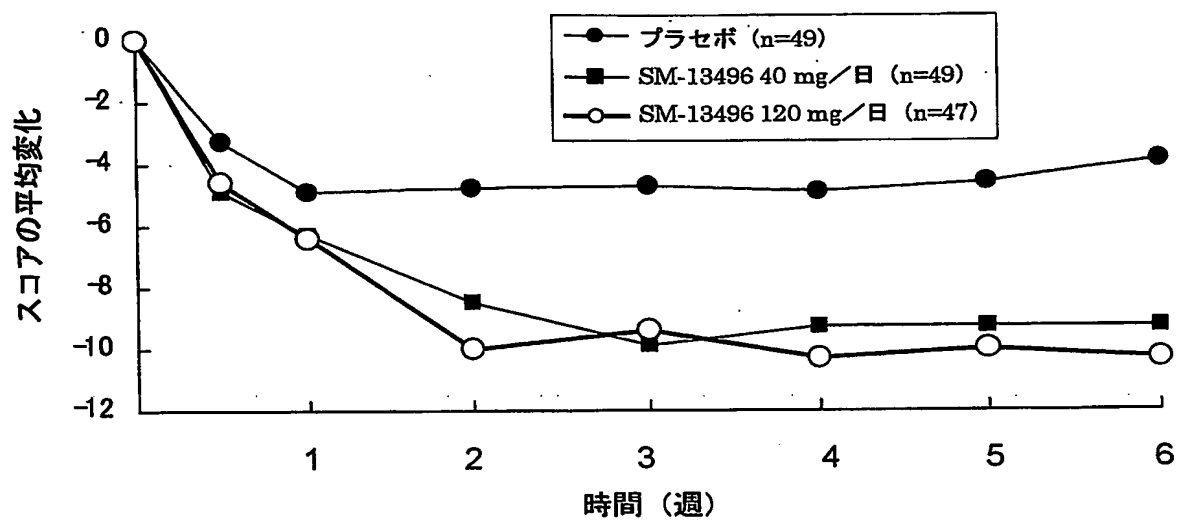


5 5 示される(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベン
ゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシル
メチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその医
薬上許容される塩の統合失調症治療剤を調製するための使用。

10 18. 活性化合物が、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-
(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シ
クロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド
塩酸塩である請求項17に記載の使用。

19. 統合失調症治療剤が活性化合物を1日1回経口投与量として5mg~12
0mg含有する、請求項17または18に記載の使用。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/496, A61P25/18//C07D417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/496, C07D417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 464846 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 08 January, 1992 (08.01.92), Full text; particularly, compound (101); page 13, lines 29 to 34 & JP 05-017440 A & US 5532372 A & CA 2046429 A	14-19
X	WO 02/24166 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 28 March, 2002 (28.03.02), Full text; particularly, examples & EP 1327440 A1 & AU 2001086237 A	14-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 November, 2003 (25.11.03)

Date of mailing of the international search report
16 December, 2003 (16.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10490

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1 to 13

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 1 to 13 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/496, A61P25/18 // C07D417/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/496, C07D417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 464846 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) 1992. 01. 08 全文、特に化合物 (101) 及び第13頁29～34行参照 &JP 05-017440 A &US 5532372 A &CA 2046429 A	14-19
X	WO 02/24166 A1 (住友製薬株式会社) 2002. 03. 28 全文、特に実施例参照 &EP 1327440 A1 &AU 2001086237 A	14-19

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 11. 03

国際調査報告の発送日

16.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
榎本 佳予子



4P 9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1-13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲1～13は手術又は治療による人体の処置方法及び診断方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。